

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
15. April 2004 (15.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/030648 A1**(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/00**, (74) Anwälte: GINZEL, Christian usw.; Zimmermann & Partner, Postfach 330 920, 80069 München (DE).  
9/20, 31/192, 31/5513

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/010630

(22) Internationales Anmeldedatum:  
24. September 2003 (24.09.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 44 504.4 25. September 2002 (25.09.2002) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): CAPSULATION NANOSCIENCE AG [DE/DE];  
Volmerstrasse 7b, 12489 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAYER, Jörg  
[DE/DE]; Durlacher Str. 23, 10715 Berlin (DE). CRE-  
MER, Karsten [DE/DE]; Zelterstrasse 10, D-10439  
Berlin (DE). KRÖHNE, Lutz [DE/DE]; Dunckerstr. 49,  
10439 Berlin (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.(54) Title: FAST RELEASING, SOLID ADMINISTRATION FORM FOR ORAL APPLICATION OF ACTIVE INGREDIENTS  
WHICH ARE HARD TO DISSOLVE(54) Bezeichnung: SCHNELLFREISETZENDE, FESTE DARREICHUNGSFORM ZUR ORALEN APPLIKATION SCHWER-  
LÖSLICHER WIRKSTOFFE(57) Abstract: The invention relates to a solid, individually dosed administration form for the accelerated release of active ingredi-  
ents which are hard to dissolve. Said administration form is based on a coherent matrix which disintegrates rapidly in physiological  
liquids. One or several active ingredients which are hard to dissolve are contained in the matrix in the form of fast-releasing micro  
capsules or nano capsules. Said administration form is particularly suitable for administering said types of active ingredients which  
are hard to dissolve when a fast intake effect is desired.(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung befasst sich mit festen, einzeldosierten Darreichungsformen zur beschleunigten  
Freisetzung von schwerlöslichen Wirkstoffen. Die Darreichungsformen basieren auf einer kohärenten, in physiologischen Flüssig-  
keiten schnell zerfallenden Matrix. In der Matrix sind ein oder mehrere schwerlösliche Wirkstoffe in Form von schnellfreisetzenden  
Mikro- oder Nanokapseln enthalten. Die Darreichungsform eignet sich besonders zur Verabreichung von solchen schwerlöslichen  
Wirkstoffen, bei denen ein schneller Wirkungseintritt erwünscht ist.

WO 2004/030648 A1

WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

1

SCHNELLFREISETZENDE, FESTE DARREICHUNGSFORM ZUR ORALEN APPLIKATION  
SCHWERLÖSLICHER WIRKSTOFFE

**Beschreibung**

5 Die Erfindung befasst sich mit festen Darreichungsformen zur oralen Verabreichung von Wirkstoffen. Sie betrifft insbesondere matrixartige, einzeldosierte Darreichungsformen, die zum raschen Zerfall in der Mundhöhle bestimmt sind, ihre Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

Darreichungsformen zur Verabreichung von systemisch wirksamen  
10 Wirkstoffen werden von den meisten Personen vorzugsweise oral eingenommen. Eine Reihe von Darreichungsformen stehen hierfür zur Verfügung, beispielsweise konventionelle Tabletten mit oder ohne Film, Kautabletten, Lutschtabletten, Weichkapseln, Hartkapseln, Tropfen, Säfte oder Trinkgranulate. Besonders häufige Darreichungsformen sind Tabletten und Weich- oder Hartkapseln zum Schlucken.  
15 Kinder und ältere Menschen, denen das Verschlucken von Tabletten oder Kapseln schwer fällt, erhalten dagegen oftmals Tropfen oder Säfte.

In den vergangenen Jahren wurden für Patienten, die nicht oder nur ungern Tabletten oder Kapseln schlucken, alternative Darreichungsformen entwickelt, die so leicht zu schlucken sind, wie flüssige Zubereitungen, jedoch gleichzeitig die  
20 wichtigsten Vorteile der festen, einzeldosierten Arzneiformen - etwa die exakt vorgegebene Dosierung oder die erhöhte Stabilität des Wirkstoffs in trockener Form - besitzen. Es handelt sich dabei um die sog. in der Mundhöhle zerfallenden Darreichungsformen ("Orally disintegrating dosage forms"), die grundsätzlich drei unterschiedlichen Typen zugeordnet werden können. Eine erste Gruppe wurde auf der  
25 Basis der konventionellen Tablettentechnologie entwickelt. Tabletten, die innerhalb von kurzer Zeit ohne Kauen im Mund zerfallen, sind in der Regel poröser als gewöhnliche Tabletten, mit einem niedrigen Pressdruck gepresst, enthalten aber einen hohen Anteil eines kohäsionsvermittelnden Bindemittels, so dass trotz der hohen

WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

## 2

Porosität eine gewisse mechanische Stabilität erzielt werden kann. Eine zweite Gruppe sind die oralen Lyophilisate, die als hochporöse Matrices durch Gefriertrocknung einer Lösung oder Suspension aus Wirkstoff und geeigneten Hilfsstoffen hergestellt werden. Die dritte Gruppe wird durch die schnellzerfallenden filmartigen Zubereitungen gebildet, die seit kurzem als Mundkosmetikum (Listerine PocketPak, Fa. Pfizer) am Markt erhältlich sind und auch für die Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen propagiert werden.

Diese sehr schnell im Mund zerfallenden Darreichungsformen werden in der Regel als besonders geeignet für die Verabreichung von Wirkstoffen zur Bekämpfung akuter Krankheiten oder Zustände wie Migräne angesehen. Dies ist einerseits auch richtig, denn immerhin kann der Patient sofort beim ersten Auftreten der Symptome die Medikation applizieren, anders als im Falle konventioneller Tabletten oder Kapseln, für deren Einnahme erst eine geeignete Situation und die Verfügbarkeit von Trinkwasser abgewartet werden muss. Doch andererseits ist mit einer sofortigen Einnahme und mit dem raschen Zerfall der Arzneiform noch kein schneller Wirkungseintritt gegeben. Der in der Regel geschwindigkeitsbestimmende Schritt bis zum Eintreten der Wirkung einer Medikation ist die Auflösung des Wirkstoffs im Magensaft bzw. Speichel oder Darmsaft. Diese kann vor allem bei schwerlöslichen Wirkstoffen recht lange dauern. Sie ist keineswegs abgeschlossen, wenn eine Darreichungsform zerfallen ist, sondern hat ggf. gerade erst begonnen. Da aber die Auflösung des Wirkstoffs Voraussetzung der Absorption und des Wirkungseintritts ist, kann es ohne ihre Beschleunigung im Falle eines schwerlöslichen Wirkstoffs kaum einen schnellen Wirkungseintritt nach der Applikation geben.

Daher besteht ein Bedarf für Darreichungsformen, welche eine beschleunigte Wirkstoffauflösung ermöglichen und dadurch zu einem schnellen Wirkungseintritt führen. Insbesondere besteht ein Bedarf für in der Mundhöhle zerfallende Darreichungsformen mit schnellem Wirkungseintritt.

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung einer derartigen Darreichungsform.

WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

3

Die Aufgabe wird gelöst durch eine feste Darreichungsform zur oralen Verabreichung, enthaltend eine kohärente Matrix mit einer Zerfallszeit von weniger als 2 Minuten, in welcher die Matrix einen in einer physiologischen Flüssigkeit schwerlöslichen Wirkstoff enthält, der in der Form von schnellfreisetzenden Mikro- oder Nanokapseln vorliegt.

Im Sinne der Erfindung bedeutet eine Darreichungsform eine Zubereitung zur Verabreichung eines Wirkstoffs. In der Regel enthält eine Darreichungsform neben dem Wirkstoff selbst einen oder mehrere geeignete Hilfsstoffe. Feste Darreichungsformen schließen unter anderem Tabletten, Filmtabletten, Sublingualtabletten, Bukkaltabletten, orale Lyophilisate und orale Filme ein.

Ein Wirkstoff kann beispielsweise ein pharmazeutischer bzw. therapeutischer Wirkstoff, ein Wirkstoffgemisch, eine diagnostische Substanz, ein Vitamin, Vitalstoff, Nährstoff oder ein Mineralstoff sein. Vorzugsweise handelt es sich beim Wirkstoff um einen therapeutischen Wirkstoff oder eine therapeutisches Wirkstoffgemisch. Da es bei der Erfindung um die Erzielung einer schnellen Freisetzung des Wirkstoffs geht, ist die Darreichungsform vor allem für solche Wirkstoffe besonders geeignet, die zur Behandlung einer akuten Erkrankung oder akut auftretender Symptome eingesetzt werden. Beispiele für derartige Wirkstoffklassen sind Analgetika, Migränemittel, Spasmolytika, Antiemetika, Antiallergika, Antidiarrhoika, Antihypertonika, Antihypotonika, Antivertiginosa, Analeptika, Psychopharmaka, Antidota, Entwöhnungsmittel, Antiarrhythmika, Sedativa, Hypnotika, Antiepileptika, wehenstillende Mittel, Diagnostika oder Substanzen gegen erektile Dysfunktion.

Neben dem schwerlöslichen Wirkstoff kann auch ein zweiter Wirkstoff in der Darreichungsform enthalten sein, entweder ein schwerlöslicher oder ein löslicher. Der zweite Wirkstoff kann, wenn er schwerlöslich ist und ebenso wie der erste von einer beschleunigten Auslösung nach der Applikation profitieren würde, ebenfalls in mikro- oder nanoverkapselter Form vorliegen. Ist er dagegen wasserlöslich, wird er vorteilhafterweise in unverkapselter Form vorliegen.

WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

4

Dass die Darreichungsform in Form einer kohärenten Matrix aufgebaut ist, bedeutet, dass es sich nicht um eine disperse Form wie etwa ein Pulver oder Granulat handelt, sondern um einen festen, geformten "Single Unit", der jeweils eine Dosiseinheit enthält, und in dem der Wirkstoff in einer Trägermatrix verteilt vorliegt.

5 Optional kann die Matrix mit einem speichellöslichen Film überzogen sein.

Matrixartige feste Darreichungsformen mit schnellem Zerfall bei Kontakt mit wässrigen Flüssigkeiten werden in der Regel entweder als hochporöse Formlinge durch Tablettieren oder Gefriertrocknen oder als orale Filme durch Beschichten und Trocknen - alternativ durch Extrudieren - hergestellt. Eine ausführliche Beschreibung dieser Darreichungsformen, ihrer Herstellung und Funktionalität findet sich in *K. Cremer: Orally Disintegrating Dosage Forms, Berlin 2001*, auf dessen Inhalt hier ausdrücklich verwiesen wird. Neben dem Wirkstoff ist fast immer ein Anteil eines oder mehrerer physiologisch unbedenklicher Hilfsstoffe zum Aufbau einer Matrix notwendig. Bei oralen Filmen handelt es sich dabei vor allem um wasserlösliche, filmbildende Polymere wie Gelatine, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Pullulan, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und dergleichen. Bei tablettierte Matrices wird in der Regel vor allem ein Bindemittel gebraucht, vorzugsweise ein plastisch gut verformbares Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose. Lyophilisierte Formlinge können als Matrixbildner bzw. Strukturgeber ein Polymer wie etwa Gelatine enthalten, darüber hinaus oftmals einen Zuckeralkohol wie Mannitol. Weitere pharmazeutische Hilfsstoffe können bedarfsweise verwendet werden, z. B. Bindemittel, Verdicker, Tenside, Netzmittel, Stabilisatoren, Antioxidantien, Aromen, Geschmacksverbesserer, Süßstoffe, Füllstoffe, Absorptionsverbesserer, Farbstoffe, Pigmente, Weichmacher, Schmiermittel, Trennmittel, Fließregulierungsmittel usw.

Die Zerfallszeit der Matrix soll weniger als 2 Minuten betragen. Dabei bezieht sich die Zerfallszeit auf die bei der Anwendung in vivo gemessene Zerfallszeit in der Mundhöhle, die ohne Kauen der Darreichungsform bestimmt werden soll, oder die nach der Methode eines anerkannten Arzneibuchs (z. B. der United States Pharmacopeia 25) unter Standardbedingungen in vitro gemessen wird, wobei im Sinne

WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

## 5

des Anwendungszwecks als Zerfallsmedium kein künstlicher Magensaft, sondern Wasser oder physiologische Pufferlösung mit einem pH > 5,5 verwendet werden soll. Je nach Ausprägung der Matrix können - insbesondere im Falle der gefriergetrockneten Matrices - durchaus wesentlich kürzere Zerfallszeiten erreicht werden. Es wird erfindungsgemäß eine Matrix bevorzugt, die eine Zerfallszeit von weniger als 1 Minute besitzt. Besonders bevorzugt ist bei tablettierte und bei filmartigen Matrices eine Zerfallszeit von weniger als 30 Sekunden. Bei lyophilisierten Matrices ist eine Zerfallszeit von weniger als 20 Sekunden bevorzugt. In einer weiteren Ausprägung besitzt eine lyophilisierte Matrix nach der Erfindung eine Zerfallszeit von weniger als 10 Sekunden, insbesondere von weniger als 5 Sekunden.

Der Erfindungsgegenstand ist weiterhin dadurch definiert, dass die Matrix einen in einer physiologischen Flüssigkeit schwerlöslichen Wirkstoff enthält, der in der Form von schnellfreisetzenden Mikro- oder Nanokapseln vorliegt. Die Schwerlöslichkeit eines Wirkstoffs liegt erfindungsgemäß dann vor, wenn der Wirkstoff in einer für die Freisetzung relevanten physiologischen Flüssigkeit, d. h. in Speichel, künstlichem Speichel, Magensaft, künstlichem Magensaft, Dünndarmsaft oder künstlichem Dünndarmsaft eine Löslichkeit von höchstens etwa 1 % (G/V) aufweist. Im Sinne einer Ausnahme von dieser Definition kann ein weiteres, im Sinne der Verwendung der Erfindung wesentliches Kriterium der Schwerlöslichkeit angewendet werden, nach dem diese dann gegeben ist, wenn sich die in der Matrix enthaltene Wirkstoffmenge nicht in etwa 500 ml physiologischer Flüssigkeit bei 37°C löst. In einer bevorzugten Ausführung reichen 200 ml physiologischer Flüssigkeit nicht aus, um die enthaltene Wirkstoffmenge zu lösen. Besonders bevorzugt sind solche Wirkstoffe, die sich nicht vollständig in 100 ml oder gar 50 ml physiologischer Flüssigkeit lösen. Gerade bei solchen Wirkstoffen soll durch die erfindungsgemäße Darreichungsform eine schnelle Freisetzung ermöglicht werden, die allein durch die Verwendung einer schnellzerfallenden Matrix als Wirkstoffträger nicht erzielbar ist.

Im Kern der Problemlösung befindet sich der mikro- oder nanoverkapselte Zustand, in dem der schwerlösliche Wirkstoff in der Matrix verteilt vorliegt: Erfindungsgemäß ist der Wirkstoff in Form von schnellfreisetzenden Mikro- oder

WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

## 6

Nanokapseln enthalten. Dabei beziehen sich die Begriffe "Mikrokapseln" und "Nanokapseln" auf alle bekannten Arten von Mikro- und Nanopartikeln mit einem kapselartigen Aufbau, d. h. sie enthalten einen Kern und eine vom Kern unterscheidbare Hülle. Während der Kern den überwiegenden Teil des schwerlöslichen Wirkstoffs und darüber hinaus bedarfsweise einen oder mehrere pharmazeutische Hilfsstoffe enthält, kann die Hülle aus verschiedenen Materialien aufgebaut sein, z. B. aus einem oder mehreren Polymeren, einem Gemisch aus polymeren und nichtpolymeren Substanzen, aus Lipiden und lipidartigen Substanzen, oder aus einer Kombination von Lipiden und Polymeren bestehen. Insofern umfasst der Begriff der Mikro- bzw. Nanokapseln auch Liposomen.

Dass es sich bei den Mikro- oder Nanokapseln um schnellfreisetzende Spezies handeln soll, bedeutet, dass die Kapselhüllen eine hohe Permeabilität für gelöste Moleküle des enthaltenen Wirkstoffs und keinen wesentlichen Retardierungseffekt aufweisen. Eine hohe Permeabilität ist z. B. dann gegeben, wenn die Kapseln in der Lage sind, bei 37°C unter Sink-Bedingungen den in ihnen enthaltenen schwerlöslichen Wirkstoff innerhalb von 60 Minuten freizusetzen. Bevorzugt sind solche Kapseln, die in einem der oben definierten physiologischen Flüssigkeiten ihren Wirkstoff unter den genannten Bedingungen innerhalb von weniger als 30 Minuten freisetzen. Besonders bevorzugt sind Kapseln, deren Freisetzung innerhalb von 15 Minuten, insbesondere innerhalb von 10 Minuten geschieht. In manchen Fällen werden sich sogar Freisetzungzeiten von weniger als 5 oder weniger als 2 Minuten realisieren lassen, nämlich dann, wenn die Kapselhülle besonders permeabel für den Wirkstoff ist und die Teilchengröße der Kapseln besonders gering ist, wie im folgenden weiter ausgeführt werden soll. Im Sinne der Erfindung ist die Freisetzung dann erfolgt, wenn mindestens etwa 90 Gew.-% des in den Kapseln bzw. in der Matrix oder auch der Darreichungsform enthaltenen Wirkstoffs im FreisetzungsmEDIUM gelöst vorliegt. Die Freisetzungzeit aus den Kapseln wird am besten nach einem anerkannten In-vitro-Freisetzungs-test (z. B. nach United States Pharmacopeia 25) bestimmt, wobei jedoch die Apparatur und die Bedingungen so gewählt werden müssen, dass die geforderten Sink-Bedingungen eingehalten werden. Dies kann bedeuten, dass bei bestimmten

WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

7

Wirkstoffen statt der am häufigsten verwendeten Paddle-Apparatur eine Durchflusszelle zu verwenden ist. Bevorzugt sind weiterhin solche Kapseln, die den Wirkstoff in den angegebenen Zeiträumen nicht nur im sauren Magensaft, sondern auch im eher neutralen Speichel freisetzen.

- 5           Im Gegensatz zu den erfindungsgemäßen schnellfreisetzenden Mikro- und Nanokapseln stehen solche wirkstoffhaltigen Kapseln, die vorwiegend der Geschmacksmaskierung dienen, die also vor allem darauf abzielen, einen Wirkstoff zumindest im Speichel gerade nicht freizusetzen, da ansonsten keine Geschmacksmaskierung erfolgen würde. Derartige Kapseln wurden bereits als
- 10   Bestandteil von Darreichungsformen beschrieben, die rasch in der Mundhöhle zerfallen, siehe z. B. US 5,607,697 und WO 98/14179. Zu diesem Zweck einsetzbare Kapseln retardieren die Freisetzung des Wirkstoffs im Speichel beträchtlich. In der Regel handelt es sich um relativ dickwandige Kapseln mit eher geringer Permeabilität im neutralen Milieu und mit einem Durchmesser über 10 µm.
- 15           Dagegen sind die erfindungsgemäßen Kapseln eher dünnwandig, mit typischen mittleren Wandstärken von weniger als etwa 20 nm, in manchen Fällen auch von weniger als etwa 10 nm. Sie besitzen typischerweise einen mittleren Durchmesser von höchstens etwa 10 µm, gemessen als z-Average mittels quasielastischer Lichtstreuung bzw. Photonenkorrelationsspektroskopie. Bevorzugt sind Kapseln mit einem mittleren
- 20   Durchmesser von etwa 200 nm bis 5 µm, besonders solche mit einem mittleren Durchmesser von etwa 400 nm bis 3 µm, und ganz besonders solche mit einem mittleren Durchmesser von etwa 500 nm bis 2 µm. Derart geringe Teilchengrößen bedeuten eine besonders große Oberfläche, was die Auflösungsgeschwindigkeit des schwerlöslichen Wirkstoffs ganz erheblich erhöhen kann. In der Tat besteht ein
- 25   wesentlicher Vorteil der Erfindung darin, eine Möglichkeit zur Einarbeitung des Wirkstoffs in einem Zustand mit besonders großer Oberfläche in eine schnellzerfallende Matrix geschaffen zu haben. Ansonsten ist die Bereitstellung einer derart großen Oberfläche äußerst problematisch. Durch aufwendiges Mikronisieren lassen sich schwerlösliche Wirkstoffe zwar oftmals auf eine mittlere Teilchengröße
- 30   von 5 bis 10 µm zerkleinern, doch unterhalb dieses Bereichs entstehen derart große



WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

## 8

Oberflächenenergien, dass die betreffenden Partikel stark zur Agglomeration neigen und kaum noch handhabbar sind.

Kapseln im bevorzugten Größenbereich können - wie oben erwähnt - hinsichtlich ihres Hüllmaterials aus unterschiedlichen Materialien aufgebaut sein, z. B.

5 aus einem oder mehreren Polymeren, einem Gemisch aus polymeren und nichtpolymeren Substanzen, aus Lipiden und lipidartigen Substanzen, oder aus einer Kombination von Lipiden und Polymeren bestehen. Um eine hohe Permeabilität zu erreichen, sollten vor allem hydrophile, wasserlösliche oder in Wasser quellbare Materialien eingesetzt werden, wobei wasserlösliche Kapseln eher für tablettierte

10 Matrices in Frage kommen, während hydrophile, quellbare, jedoch unlösliche Materialien für Lyophilisate und Filme besser geeignet sein dürften. Stabile, jedoch hochpermeable Kapselhüllen lassen sich z. B. mit einem Polyelektrolyten und einem mehrwertigen, niedermolekularen Gegenion darstellen. Geeignete Kapseln sind ebenfalls durch Komplexbildung aus mindestens zwei entgegengesetzten

15 Polyelektrolyten herstellbar. Einsetzbare Polykationen zur Herstellung von Polyelektrolytkomplekkapseln umfassen u. a. Polyvinylamine, Polyvinylpyridine, Polyallylamine, Polyethylenimine, Ammoniumsalze von Polyacrylaten, aminierte Dextrane, aminierte Cellulosen, aminierte Pektine, Chitosan, Polylysin, Spermin aber auch entsprechende Co-Polymere. Einsetzbare Polyanionen umfassen u. a.

20 Polyacrylsäuren, Polyvinylsulfonsäuren, Polyvinylphosphonsäuren, Polyphosphorsäuren, Polymaleinsäuren, Polystyrolsulfonsäuren, Polymilchsäuren, Polyglycolsäuren, Carboxymethylcellulosen, Carboxymethyldextrane, Hyaluronsäure, Chitosansulfate, Zellulosesulfate, Sulfoethylcellulosen, Chondroitinsulfate, Dextransulfate, Carageenane, Pektine, Gummi Arabicum, Ligninsulfate,

25 Nucleinsäuren, Alginsäuren aber auch entsprechende Co-Polymere. Mehrwertige niedermolekulare Ionen, mit denen schwerlösliche Salze mit einem geeigneten Polyelektrolyt gebildet werden können, umfassen u. a. Yttrium(III)-Kationen, Terbium(III)-Kationen, Eisen(III)-Kationen.

Dünnwandige Mikro- und Nanokapseln auf der Basis von

30 Polyelektrolytkomplexen oder schwerlöslichen Salzen von Polyelektrolyten lassen sich

WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

9

durch verschiedene bekannte Verfahren herstellen, z. B. durch Koazervation, Sprühtrocknung, gängige Doppelemulsionsverfahren. Ein besonders geeignetes Verfahren ist jedoch das sogenannte Layer-by-Layer-Verfahren (LBL), nach dem solche Kapseln durch schichtweises Adsorbieren bzw. elektrostatisches

5 Selbstassemblieren von Polyelektrolyten auf nano- oder mikrodispersen Oberflächen aufgebaut werden können. Das Verfahren wird detailliert in den folgenden Dokumenten beschrieben, auf deren Inhalt hier ausdrücklich Bezug genommen wird: WO 99/47252, WO 99/47253, WO 00/03797, WO 00/77281 und WO 01/51196. Kapseln, die nach diesem Verfahren hergestellt werden, können eine Wandstärke von

10 weniger als 20 nm oder sogar weniger als etwa 10 nm aufweisen. Bei geeigneter Auswahl der Polyelektrolyten besitzen solche dünnwandigen Kapseln gleichzeitig eine derart hohe Permeabilität für niedermolekulare Substanzen, dass deren Diffusion durch die Kapselwand höchstens wenige Minuten, in der Regel aber nur wenige Sekunden in Anspruch nimmt, so dass die Kapseln hervorragend die erfindungsgemäß zu stellenden

15 Anforderungen hinsichtlich einer schnellen Freisetzung erfüllen.

Eine besonders schnelle Freisetzung eines schwerlöslichen Wirkstoffs aus einer erfindungsgemäßen Darreichungsform ist vor allem dann gegeben, wenn die Zeitdauer, die der Wirkstoff zum Durchtritt durch die Kapselhülle benötigt, wesentlich kleiner ist als der durch den hohen Dispersitätsgrad erzielte Zeitgewinn bei der

20 Auflösung des Wirkstoffs.

Eine Alternative zu den polyelektrolythaltigen Kapseln stellen Kapseln mit Hüllen aus Lipidschichten oder Lipiddoppelschichten dar, die auch als Liposomen bekannt sind, wobei sich dieser Begriff vor allem auf den Zustand solcher Kapseln in flüssiger Dispersion bezieht. Auch Lipidschichten bzw. Lipiddoppelschichten können

25 einen mikro- oder nanodispersen, schwerlöslichen Wirkstoff stabilisieren, ohne seine Diffusion aus der Kapsel heraus wesentlich zu behindern. Dies trifft insbesondere für Schichten auf der Basis von Phospholipiden zu, eine niedrige Phasenübergangstemperatur besitzen und somit bei Körpertemperatur fluide vorliegen, z. B. Phospholipide mit mindestens einem ungesättigten Fettsäurerest oder solche mit

30 kurz- bis mittelkettigen Fettsäureresten wie etwa Dipalmitoylphosphatidylcholin. Auch

WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

10

die Kombination von Lipidschichten und Polyelektrolytschichten zum Aufbau von Mikro- und Nanokapseln ist bekannt und wird näher in den Dokumenten DE 101 09 898, DE 100 43 011, DE 100 10 264, DE 199 54 843 und DE 198 52 928 beschrieben.

Wie oben bereits erwähnt, kann die schnellzerfallende Matrix in Form einer  
5 Tablette hergestellt werden. Hierzu werden die den schwerlöslichen Wirkstoff  
enthaltenden Mikro- bzw. Nanokapseln mit den weiteren Hilfsstoffen, die zum Aufbau  
der Matrix und zur Formung der Tablette benötigt werden, nach einem der in der  
pharmazeutischen Technologie bekannten Verfahren zu einer Pulvermischung oder zu  
einem Granulat verarbeitet. Alternativ kann aus Hilfsstoffen ein Granulat hergestellt  
10 werden, dem die Kapseln nachträglich zugemischt werden. Anschließend wird das  
Granulat oder die Pulvermischung mit geringer bis mäßiger Presskraft zu Tabletten mit  
geeigneter Form und relativ hoher Porosität gepresst. Da Tabletten mit hoher Porosität  
typischerweise eine geringere Friabilität als gewöhnliche Tabletten besitzen, ist nicht  
jede Tablettenform gleich gut geeignet, sondern es sind Formen mit ausgeprägten  
15 Wölbungen und Facetten vorzuziehen. Gegebenenfalls kann es vorteilhaft sein, die  
Tablette durch Sintern nachzubehandeln. Damit unter geringen Presskräften überhaupt  
ein ausreichend stabiler Formling entsteht, sind bestimmte Formulierungs- und  
Prozessparameter zu beachten, die dem Fachmann aber durchaus zugänglich sind.  
Insbesondere sei auf die Dokumente WO 01/10418, WO 99/44580, WO 99/04758,  
20 WO 98/14179, WO 00/09090, EP 548 356, WO 99/04763, WO 00/27357 und WO  
00/51568 verwiesen.

Soll die Matrix filmartig ausgeprägt werden, so dass ein schneller Zerfall vor  
allem über eine große äußere - und nicht wie bei den Tabletten über eine große innere -  
Oberfläche bewerkstelligt wird, kann ebenfalls nach bekannten Formulierungs- und  
25 Verfahrensprinzipien vorgegangen werden, die dahingehend zu variieren sind, dass die  
weiter oben beschriebenen Mikro- oder Nanokapseln einzuarbeiten sind. Dazu  
empfiehlt es sich, den oder die polymeren Filmbildner und die weiteren Hilfsstoffe, die  
zum Aufbau der Matrix notwendig sind, in einem geeigneten Lösemittel zu einer  
streichfähigen Masse zu lösen, dispergieren und ggf. zu homogenisieren. Das  
30 Lösemittel oder -gemisch sollte so ausgewählt sein, dass sich der in den Kapseln

WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

## 11

enthaltene, schwerlösliche Wirkstoff möglichst nicht oder nur sehr schwer darin löst. Zur Masse werden nun die Kapseln zugemischt. Anschließend wird die Masse auf einem geeigneten Träger aufgetragen und vorzugsweise unter Anwendung von Wärme getrocknet. Die Abteilung der einzelnen Dosiseinheiten geschieht anschließend durch  
5 Schneiden oder Stanzen. Weiterhin zu beachtende Formulierungs- und Prozessparameter finden sich u. a. in den Dokumenten EP 259 749, DE 40 18 247, DE 44 19 824, DE 196 52 268, DE 196 52 188, DE 198 00 682, DE 198 06 966, DE 198 37 073, DE 196 46 392 und DE 198 56 845.

Wenn die Matrix als lyophilisierter Formling ausgestaltet werden soll, können  
10 zu ihrem Aufbau ebenfalls bekannte Hilfsstoffe verwendet und nach bekannten Verfahren vorgegangen werden. Die flüssige oder dickflüssige Masse zur Herstellung des lyophilisierten Formlings enthält ein Lösungsmittel und ein Gelatine enthaltendes Trägermaterial, in das die weiter oben beschriebenen Nano- oder Mikrokapseln einzuarbeiten sind. Der Träger muss löslich im gewählten Lösungsmittel sein und das  
15 Lösungsmittel muss sich inert zur pharmazeutisch aktiven Substanz verhalten.

Bevorzugt ist Wasser für die Herstellung der genannten Masse zu verwenden, welches eingefroren und anschließend sublimiert wird. Meist wird deionisiertes Wasser bei der Herstellung bevorzugt werden.

Mit Trägermaterial sind die der Darreichungsform beigemengten und oben  
20 genannten Verdicker gemeint, die eine feste Matrix für die Unterstützung der verkapselten Wirkstoffe bereitstellen, nachdem das Lösungsmittel durch Sublimation entfernt wurde. Der oder die verkapselten pharmazeutisch aktiven Substanzen werden in die Matrix des Trägermaterials eingearbeitet. Beispiele für als Trägermaterial geeignete Gelatinen beinhalten einfache Gelatine, partiell hydrolysierte Gelatine, und  
25 succinylierte Gelatine. Weiter kann die Trägermatrix durch Hilfsstoffe aus der Gruppe der Kryoprotektoren ergänzt werden, um ein amorphes Gefrieren des Lösungsmittels und einen Schutz der mit eingefrorenen Nano- oder Mikrokapseln zu realisieren. Ist das gewählte Lösungsmittel Wasser, sind Beispiele für diese Hilfsstoffe Mannitol, Sucrose, Glucose o. ä.

WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

12

Die Herstellung der flüssigen oder dickflüssigen Masse der erfindungsgemäßen lyophilisierten Darreichungsform wird typischerweise in einer größeren Charge vorbereitet und in kleine kontrollierte Dosierungsmengen durch Einfüllen der Masse in eine oder mehrere Vertiefungen einer geformten Schale oder ähnlichem aufgeteilt.

- 5 Generell wird die Vertiefung der Form und Größe der fertigen Darreichungsform entsprechen. Üblicherweise werden mehrere dieser Vertiefungen in einem Stück eines folienartigen Materials geformt sein. Dieses folienartige Material kann z. B. aus thermoplastischem Material sein, mit unter Wärmeeinfluss geformten Vertiefungen.

- 10 Die flüssige oder dickflüssige Masse kann in die Vertiefungen mit den bekannten Methoden eingefüllt werden. Ebenso geschieht das Einfrieren mit einer Methode des Standes der Technik, die geeignet ist, einen sublimierbaren gefrorenen Gegenstand zu produzieren. Der Gefrierapparat wird bei einer Temperatur betrieben, die niedrig genug ist, um die Mischung komplett zu verfestigen.

- Die eingefrorene Lösungsmittelmenge der Masse wird anschließend sublimiert.
- 15 Die Sublimation ist vorzugsweise in einem Gefriertrockner durchzuführen, in dem die jetzt eingefrorene Masse in den Vertiefungen einem reduzierten Druck ausgesetzt wird. Die Sublimation kann durch die kontrollierte Zufuhr von Wärme unterstützt werden. Dazu kann die Temperatur der Stellflächen, auf denen sich die eingefrorene Mischung befindet, angehoben werden, um den Sublimationsprozess zu beschleunigen. Nach
- 20 Beendigung der Sublimation wird der Gefriertrockner wieder auf atmosphärisches Druckniveau gebracht und die jetzt festen Formlinge aus dem Gefriertrockner entfernt. Das die festen Formlinge enthaltene Material wird dann üblicherweise mit einer geeigneten Folie versiegelt, die entweder durch Klebung oder mit Wärmeversiegelung über den die Formlinge enthaltenden Vertiefungen aufgebracht wird.

- 25 In einer der bevorzugten Ausführungsformen werden als Trägermaterialien Gelatine und Mannitol eingesetzt. Während nach dem Stand der Technik in der Regel Gelatine im Überschuss eingesetzt wird, zeigt es sich überraschenderweise als besonders vorteilhaft für lyophilisierte Matrices mit polyelektrolytbeschichteten Wirkstoffpartikeln, wenn das Verhältnis deutlich zugunsten von Mannitol verschoben

WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

13

wird. Besonders bevorzugt ist ein Gelatine-Mannitol-Verhältnis von etwa 1:1 bis 1:3, beispielsweise eines von 1:2.

Weitere Detailangaben zu möglichen Ausgestaltungen von Lyophilisaten zur oralen Anwendung und zu ihrer Herstellung sind dem Fachmann bekannt.

- 5 Insbesondere sei auf die Patentschriften US 4,642,903, US 4,754,597, US 4,758,598 und US 5,188,825 verwiesen.

WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

14

## Beispiel 1

## Zubereitung Formulierung mit 25mg Ketoprofen

Im ersten Herstellungsschritt erfolgt die Verkapselung des mikronisierten Wirkstoffes. Diese erfolgt mittels der LBL-Technologie entsprechend den Patentanmeldungen WO 01/51196 und WO 99/47252. Der mikronisierte Wirkstoff wird in einer wässrigen Natriumdodecylsulfatlösung dispergiert und anschließend mit den Polyelektrolyte Gelatine A und Chondroitinsulfat im Sauren verkapselt. Gelatine und Mannitol werden in Wasser gelöst, der pH auf 3,5 eingestellt und dieser Lösung wird die Ketopropensuspension zugegeben und homogenisiert. Die Zubereitung von 25mg Einheiten erfolgt durch Befüllung geeigneter vorgeformter Blisterkarten, wobei in jede einzelne Vertiefung (12mm Durchmesser) 490 mg der Dispersion einbracht werden. Das Produkt wird anschließend bei -80°C eingefroren und gefriergetrocknet, wie z.B. in WO 95/01782.

15

Bestandteil	Gewicht (mg)	Gew.% der Zusammensetzung
Gereinigtes Wasser EP/ USP <sup>*</sup>	441,48	90,10
LBL beschichtetes Ketoprofen	25,00	5,10
Gelatine	7,84	1,60
Mannitol EP/ USP	15,68	3,20
HCl	q.s. pH 3,5	q.s. pH 3,5
Gesamt	490	100

<sup>\*</sup> bedeutet während des Gefriertrocknungsverfahrens entfernt

Der Rezeptur können weiter Hilfsstoffe zugesetzt werden, wie z.B. Aspartam und Geschmackstoffe.

20

WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

15

**Wirkstofffreisetzung**

- Die Freisetzung in vitro wurde bestimmt mit einer Freisetzungsapparatur gemäß Pharmacopoea Europaea unter Verwendung der Paddel Methode bei 50
- 5 Umdrehungen pro Minute in 600 ml 0,1N HCl bei 37°C und mit UV-spektrometrischem Nachweis und ist in folgender Tabelle wiedergegeben. Alle Proben wurden durch einen 0,45µm Filter gezogen. Es ist zu beachten, dass unter non-sink Bedingungen im sauren Milieu gearbeitet wurde. Bei einer Versuchsdurchführung unter sink Bedingungen gemäß Pharmacopoea Europaea ist zu erwarten, dass dies zu
- 10 einer beschleunigten Freisetzung führen würde.

Zeit [min]	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffes [%]
0	0
2	53
6	74
10	79
14	76
20	78
30	80
45	76
60	83



WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

16

## Beispiel 2

**Zubereitung Formulierung mit 25mg Carbamazepin**

Im ersten Herstellungsschritt erfolgt die Verkapselung des mikronisierten Wirkstoffes. Diese erfolgt mittels der LBL-Technologie entsprechend den Patentanmeldungen WO 01/51196 und WO 99/47252. Der mikronisierte Wirkstoff wird in einer wässrigen Natriumdodecylsulfatlösung dispergiert und anschließend mit den Polyelektrolyte Gelatine A und Carboxymethylcellulose verkapselt. Gelatine und Mannitol werden in Wasser gelöst und der Lösung wird die Carbamazepinsuspension zugegeben und homogenisiert. Die Zubereitung von 25mg Einheiten erfolgt durch Befüllung geeigneter vorgeformter Blisterpäckchen, wobei in jede einzelne Vertiefung (12mm Durchmesser) 500 mg der Dispersion einbracht werden. Das Produkt wird anschließend bei -80°C eingefroren und gefriergetrocknet, wie z.B. in WO 95/01782.

Bestandteil	Gewicht [mg]	Gew.% der Zusammensetzung
Gereinigtes Wasser EP/ USP*	451	90,2
LBL beschichtetes Carbamazepin	25	5
Gelatine	8	1,6
Mannitol EP/ USP	16	3,2
Gesamt	500	100,0

\* bedeutet während des Gefriertrocknungsverfahrens entfernt

Der Rezeptur können weiter Hilfsstoffe zugesetzt werden, wie z.B. Aspartam und Geschmacksstoffe.

**Wirkstofffreisetzung**

Die Freisetzung in vitro wurde bestimmt unter Verwendung der Pharmacopoea Europaea Paddel Methode bei 50 U/min in 800 ml 0,1N HCl bei 37°C und mit UV-

WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

17

spektrometrischem Nachweis und ist in folgender Tabelle wiedergegeben. Alle Proben wurden durch einen 0,45µm Filter gezogen.

Zeit [min]	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffes [%]
0	0
5	15
10	24
15	55
20	65
25	72
30	75
45	80
60	85
90	90
120	90

- 5 In einem Vergleichsversuch unter identischen Bedingungen wurde derselbe Wirkstoff aus Tegretol Tabletten nach 60 Minuten zu 51% und nach 120 Minuten zu 68% freigesetzt.

WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

18

### Patentansprüche

1. Feste Darreichungsform zur oralen Verabreichung, enthaltend eine kohärente Matrix mit einer Zerfallszeit von weniger als 2 Minuten, dadurch  
5 gekennzeichnet, dass die Matrix einen in einer physiologischen Flüssigkeit schwerlöslichen Wirkstoff enthält, der in der Form von schnellfreisetzenden Mikro- oder Nanokapseln vorliegt.
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix eine Zerfallszeit von weniger als 30 Sekunden aufweist.
- 10 3. Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie ihren Wirkstoff innerhalb von 30 Minuten praktisch vollständig freisetzt.
4. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie Gelatine und Mannitol in einem Verhältnis 1:1 bis 1:3 enthält.
5. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch  
15 gekennzeichnet, dass der schwerlösliche Wirkstoff ein Analgetikum, ein Migränemittel, ein Spasmolytikum, ein Antiemetikum, ein Antiallergikum, ein Antidiarrhoikum, ein Antihypertonikum, ein Antihypotonikum, ein Antivertiginosum, ein Psychopharmakon, ein Antidot, ein Entwöhnungsmittel, ein Antiarrhythmikum, ein Sedativum, ein Hypnotikum, ein wehenstillendes Mittel, ein Diagnostikum oder eine  
20 Substanz gegen erektile Dysfunktion ist.
6. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikro- oder Nanokapseln eine mittlere Teilchengröße von nicht mehr als etwa 10 µm besitzen.
7. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch  
25 gekennzeichnet, dass die Mikro- oder Nanokapseln einen Kern und eine Hülle enthalten, wobei der Kern den schwerlöslichen Wirkstoff enthält, und wobei die Hülle

WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

19

im Wesentlichen aus einem Material mit hoher Permeabilität für den schwerlöslichen Wirkstoff besteht.

8. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Hülle der Mikro- oder Nanokapseln einen Komplex aus  
5 mindestens einem Polyelektrolyt und einem Gegenion zum Polyelektrolyt enthält.

9. Darreichungsform nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Gegenion ein Polyelektrolyt ist.

10. Darreichungsform nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikro- oder Nanokapseln durch schichtweises elektrostatisches Selbstassemblieren  
10 hergestellt sind.

11. Darreichungsform nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Hülle der Mikro- oder Nanokapseln mindestens eine Lipidschicht oder Lipid-Doppelschicht enthält.

12. Darreichungsform nach Anspruch 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass  
15 die Matrix durch Komprimieren eines Pulvers oder Granulats hergestellt ist.

13. Darreichungsform nach Anspruch 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix durch Gefriertrocknung einer flüssigen oder dickflüssigen Masse hergestellt ist.

14. Darreichungsform nach Anspruch 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass  
20 die Matrix durch Trocknung oder Erstarrung einer filmartig ausgestrichenen oder extrudierten Masse hergestellt ist.

15. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass schnellfreisetzende Mikro- oder Nanokapseln enthaltend einen schwerlöslichen Wirkstoff mit matrixbildenden, physiologisch  
25 unbedenklichen Hilfsstoffen gemischt und optional granuliert werden, wonach die Mischung oder das Granulat zu Tabletten gepresst wird.

WO 2004/030648

PCT/EP2003/010630

20

16. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass schnellfreisetzende Mikro- oder Nanokapseln enthaltend einen schwerlöslichen Wirkstoff mit matrixbildenden, physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen und einem flüssigen Träger zu einer Lösung oder  
5 Suspension gemischt werden, wonach die Lösung oder Suspension in Dosiseinheiten abgeteilt und gefriergetrocknet wird.

17. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass schnellfreisetzende Mikro- oder Nanokapseln enthaltend einen schwerlöslichen Wirkstoff mit matrixbildenden, physiologisch  
10 unbedenklichen Hilfsstoffen und einem flüssigen Träger zu einer Lösung oder Suspension gemischt werden, wonach die Lösung oder Suspension filmartig ausgestrichen, getrocknet und in Dosiseinheiten abgeteilt wird.

18. Verwendung einer Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung akuter Krankheiten  
15 oder Symptome.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/10630

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/00 A61K9/20 A61K31/192 A61K31/5513

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 03955 A (ROVERSI FRANCESCO ;CILURZO FRANCESCO (IT); F T HOLDING S A (LU)) 17 January 2002 (2002-01-17) claims 1,2,7-11,24-30 page 2, line 10 -page 3, line 28 page 4, line 18 -page 5, line 24 examples 3,5-7	1,3,5,7, 16,18
Y	---	1-18
X	US 2001/055611 A1 (GREEN RICHARD ET AL) 27 December 2001 (2001-12-27) claims 1-18 examples 1-5 paragraphs '0011!', '0015!', '0019!', '0027!'-'0036!', '0039!', '0040!', '0048!', '0049!'	1-5,7, 16,18
	---	
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 December 2003

Date of mailing of the international search report

26/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schifferer, H

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/10630

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 54777 A (PENTECH PHARMACEUTICALS INC) 21 September 2000 (2000-09-21) claims 1,4,5,8-17,23 page 5, line 7 -page 7, line 13 page 9, line 32 -page 11, line 29 page 12, line 7 -page 12, line 21 examples 1,2; tables 1,2 ---	1,3,5,7, 12,15,18
Y	WO 00 77281 A (TRAU DIETER ;RENNEBERG REINHARD (CN); MAX PLANCK GESELLSCHAFT (DE)) 21 December 2000 (2000-12-21) cited in the application claims 1-15,27-31 page 4, line 26 -page 8, line 25 page 9, line 19 -page 11, line 25 page 14, line 15 -page 15, line 11 -----	1-18

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/10630

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.: 1-18 (in part)  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
**SEE SUPPLEMENTAL SHEET**
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/EP 03/10630

**Continuation of Box I.2****Claims No.: 1-18 (in part)**

The current claims 1, 2, 3 (and in part 4-18) each relate to a composition characterised by a desirable property or attribute, namely

a decomposition time of less than two minutes (see claim 1),  
a decomposition time of less than 30 seconds (see claim 2),  
a practically total release of the active substance within 30 minutes (see claim 3).

The current claims therefore encompass all products, etc. that have this attribute or property, yet the application provides support in the description (PCT Article 5) for only a limited number of such products, etc. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it does not appear possible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

Regardless of the above, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the products in terms of the result which is to be achieved. Again, this lack of clarity is such that it is not possible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. The search was therefore directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported and disclosed in the above sense, namely those solid administration forms described on page 3, lines 9 and 10, and fast release microcapsules or nanocapsules (see claim 1).

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/10630

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0203955	A	17-01-2002	IT MI20001548 A1	10-01-2002
			AU 6778201 A	21-01-2002
			EP 1301174 A1	16-04-2003
			WO 0203955 A1	17-01-2002
US 2001055611	A1	27-12-2001	US 5976577 A	02-11-1999
			AU 8399298 A	08-02-1999
			JP 2001509478 T	24-07-2001
			WO 9902140 A1	21-01-1999
WO 0054777	A	21-09-2000	AU 3744800 A	04-10-2000
			EP 1171134 A1	16-01-2002
			JP 2002539165 T	19-11-2002
			WO 0054777 A1	21-09-2000
WO 0077281	A	21-12-2000	AT 226267 T	15-11-2002
			DE 20023081 U1	16-01-2003
			DE 60000622 D1	21-11-2002
			DE 60000622 T2	27-02-2003
			WO 0077281 A1	21-12-2000
			EP 1190123 A1	27-03-2002
			ES 2184716 T3	16-04-2003
			JP 2003519063 T	17-06-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/10630

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7    A61K9/00    A61K9/20    A61K31/192    A61K31/5513		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7    A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02 03955 A (ROVERSI FRANCESCO ;CILURZO FRANCESCO (IT); F T HOLDING S A (LU)) 17. Januar 2002 (2002-01-17) Ansprüche 1,2,7-11,24-30 Seite 2, Zeile 10 -Seite 3, Zeile 28 Seite 4, Zeile 18 -Seite 5, Zeile 24	1,3,5,7, 16,18
Y	Beispiele 3,5-7	1-18
X	US 2001/055611 A1 (GREEN RICHARD ET AL) 27. Dezember 2001 (2001-12-27) Ansprüche 1-18 Beispiele 1-5 Absätze '0011!', '0015!', '0019!', '0027!'-'0036!', '0039!', '0040!', '0048!', '0049!'	1-5,7, 16,18
--- -/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen                         </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie                         </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  19. Dezember 2003		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts  26/01/2004
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Bevollmächtigter Bediensteter  Schifferer, H

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/10630

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 54777 A (PENTECH PHARMACEUTICALS INC) 21. September 2000 (2000-09-21) Ansprüche 1,4,5,8-17,23 Seite 5, Zeile 7 -Seite 7, Zeile 13 Seite 9, Zeile 32 -Seite 11, Zeile 29 Seite 12, Zeile 7 -Seite 12, Zeile 21 Beispiele 1,2; Tabellen 1,2 ----	1,3,5,7, 12,15,18
Y	WO 00 77281 A (TRAU DIETER ;RENNEBERG REINHARD (CN); MAX PLANCK GESELLSCHAFT (DE)) 21. Dezember 2000 (2000-12-21) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-15,27-31 Seite 4, Zeile 26 -Seite 8, Zeile 25 Seite 9, Zeile 19 -Seite 11, Zeile 25 Seite 14, Zeile 15 -Seite 15, Zeile 11 -----	1-18

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/10630

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-18 (zum Teil)  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
  
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
  
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03 10630

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-18 (zum Teil)

Die geltenden Patentansprüche 1, 2, 3 (4-18 zum Teil) beziehen sich auf eine Zusammensetzung, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich

einer Zerfallszeit von weniger als 2 Minuten (siehe Anspruch 1),  
einer Zerfallszeit von weniger als 30 Sekunden (siehe Anspruch 2),  
einer praktisch vollständigen Freisetzung des Wirkstoffs innerhalb von 30 Minuten (siehe Anspruch 3).

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Produkt über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich solcher fester Darreichungsformen, wie sie auf Seite 3, Zeilen 9 und 10 aufgeführt sind, sowie schnellfreisetzender Mikro- oder Nanokapseln (siehe Anspruch 1).

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/10630

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0203955 A	17-01-2002	IT MI20001548 A1	10-01-2002
		AU 6778201 A	21-01-2002
		EP 1301174 A1	16-04-2003
		WO 0203955 A1	17-01-2002
US 2001055611 A1	27-12-2001	US 5976577 A	02-11-1999
		AU 8399298 A	08-02-1999
		JP 2001509478 T	24-07-2001
		WO 9902140 A1	21-01-1999
WO 0054777 A	21-09-2000	AU 3744800 A	04-10-2000
		EP 1171134 A1	16-01-2002
		JP 2002539165 T	19-11-2002
		WO 0054777 A1	21-09-2000
WO 0077281 A	21-12-2000	AT 226267 T	15-11-2002
		DE 20023081 U1	16-01-2003
		DE 60000622 D1	21-11-2002
		DE 60000622 T2	27-02-2003
		WO 0077281 A1	21-12-2000
		EP 1190123 A1	27-03-2002
		ES 2184716 T3	16-04-2003
		JP 2003519063 T	17-06-2003

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**